

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 31/337		A 6 1 K 31/337	4 C 0 7 6
9/08		9/08	4 C 0 8 6
9/10		9/10	
9/14		9/14	
9/20		9/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-523038(P2001-523038)  
 (86) (22) 出願日 平成12年9月7日(2000.9.7)  
 (85) 優先権主張日 平成14年3月13日(2002.3.13)  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 0 0 / 2 4 5 2 3  
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 1 9 4 0 7  
 (87) 国際公開日 平成13年3月22日(2001.3.22)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 1 5 3 , 5 7 9  
 (32) 優先日 平成11年9月13日(1999.9.13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 0 9 / 4 7 6 , 9 7 4  
 (32) 優先日 平成11年12月31日(1999.12.31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 ノベックス・コーポレーション  
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州27709  
 -3940, リサーチ・トライアングル・パーク,  
 ポスト・オフィス・ボックス 13940  
 (72) 発明者 エクウリベ, ヌノキリ・エヌ  
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州27511,  
 ケアリー, コルツゲイト・ドライブ 216  
 (72) 発明者 パートリー, ゲイリー・エス  
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州27705,  
 ダーラム, ホワイト・バイン・ドライブ  
 721  
 (74) 代理人 弁理士 奥山 尚一 (外 2 名)

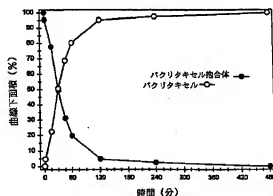
最終頁に続く

## (54) 【発明の名称】 タキサン・プロドラッグ

## (57) 【要約】

本発明は、一般に、1から25個までのポリエチレングリコール単位を有する直鎖または分岐鎖ポリエチレングリコールオリゴマーから構成される群から選択される1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される少なくとも1つのタキサンを含み、そして任意に塩形成成分を含むタキサン・プロドラッグを提供する。ポリエチレングリコールオリゴマーは、好ましくは、塩形成成分を含み、そしてそれは、アンモニウムおよびカルボキシレートから構成される群から選択される。

37℃でのラット血漿における  
 バクリタキセル抱合体の加水分解





## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) 少なくとも1種のタキサン；および

(b) 各々が、加水分解性結合によって治療化合物の結合部位に結合される、1つまたは複数のPEGポリマーおよび／またはオリゴマーを含み、前記PEGポリマーおよび／またはオリゴマーは、各々、

(i) 2から25までのポリエチレングリコール単位からなる直鎖または分岐鎖PEGセグメントを含み；そして

(ii) 任意に、塩形成部分を含む、タキサン・プロドラッグ。

【請求項2】 1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーが、各々、基本的に2から20までのポリエチレングリコール単位から構成される、請求項1に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項3】 1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーが、各々、基本的に2から15までのポリエチレングリコール単位から構成される、請求項1に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項4】 1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーが、各々、基本的に2から10までのポリエチレングリコール単位から構成される、請求項1に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項5】 ポリエチレングリコールオリゴマーが、1、2、3、4、5、6、7、8、および9から構成される群から選択される多数のポリエチレングリコール単位を有する、請求項1に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項6】 1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーの内の少なくとも1つが、塩形成部分を含む、請求項1に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項7】 塩形成部分が、アンモニウム、水素、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、カルボキシレート、クロリド、ブロミド、ヨージド、ホスフェート、スルフェートおよびメシレートからなる群から選択される、請求項6に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項8】 タキサンの、バクリタキセルを含む、請求項1に記載のタキサン・プロドラッグ。



【請求項9】 タキサンが、バクリタキセルのある程度または全ての治療活性を保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項1に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項10】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項1に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項11】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項1に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項12】 経口投与経路を介して送達されるときに、血液に、治療上有効な用量のタキサンを供給する、請求項1に記載のタキサン・プロドラッグ。

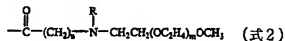
【請求項13】 (a) 請求項1のタキサン・プロドラッグ；および  
(b) 医薬上許容しうる担体を含む、医薬組成物。

【請求項14】 経口投与のために適切な形態である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】 錠剤、カプセル剤、カプレット、ゲルキャップ、丸薬、液状溶液、懸濁液またはエリキシル剤、粉末、トローチ剤、微細粒子および浸透圧送達系からなる群から選択される形態である、請求項13に記載の医薬組成物。

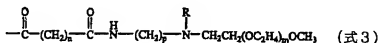
【請求項16】

【化1】



(式中、nは、1から7までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)；

【化2】

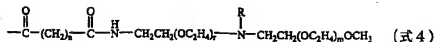


(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から



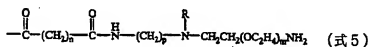
25までであり、そしてRは、低級アルキルである)；

【化3】



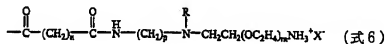
(式中、nは、1から6までであり、mおよびrは、それぞれ独立して2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)；

【化4】



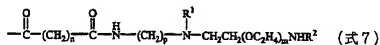
(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)；

【化5】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、X<sup>-</sup>は、陰イオンである)；

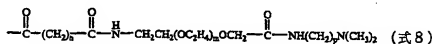
【化6】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、低級アルキルである)；

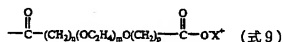
【化7】





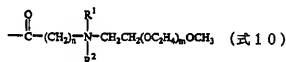
(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、そしてmは、2から25までである)；

【化8】



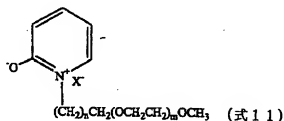
(式中、nおよびpは、それぞれ独立に、1から6までであり、mは、2から25までであり、そしてX<sup>+</sup>は、陽イオンである)；

【化9】



(式中、nは、1から5までであり、mは、2から25までであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、低級アルキルである)；および

【化10】



(式中、nは、1から6までであり、mは、2から25までであり、そしてX<sup>-</sup>は、陰イオンである) からなる群から選択される1種または複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合されるクキサンを含む、タキサン・プロドラッグ。

【請求項17】 ポリエチレングリコールオリゴマーが、塩形成部分を含む



、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項18】 塩形成部分が、アンモニウム、水素、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、カルボキシレート、クロリド、プロミド、ヨージド、ホスフェート、スルフェートおよびメシレートからなる群から選択される、請求項17に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項19】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項20】 タキサンは、バクリタキセルの治療活性が完全に排除されていないバクリタキセル類似体を含む、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項21】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項22】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項23】 (a) 請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ；および

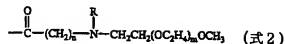
(b) 医薬上許容しうる担体を含む、医薬組成物。

【請求項24】 経口投与に適切な形態である、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項25】 錠剤、カプセル剤、カプレット、ゲルキャップ、丸薬、液状溶液、懸濁液またはエリキシル剤、粉末、トローチ剤、微細粒子および浸透圧送達系からなる群から選択される形態である、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項26】 タキサンが、式：

【化11】



(式中、nは、1から7までであり、mは、2から25までであり、そしてRは



、低級アルキルである)を有する1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項27】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項26に記載のタキサン・プロドラッグ。

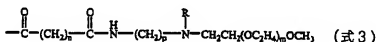
【請求項28】 タキサンが、バクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項26に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項29】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項26に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項30】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項26に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項31】 タキサンが、式：

【化12】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)を有する1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項32】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項31に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項33】 タキサンが、バクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項31に記載のタキサン・プロドラッグ。

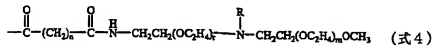
【請求項34】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項31に記載のタキサン・プロドラッグ。



【請求項35】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項31に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項36】 タキサンが、式：

【化13】



(式中、nは、1から6までであり、mおよびrは、それぞれ独立して、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)を有する1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項37】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項36に記載のタキサン・プロドラッグ。

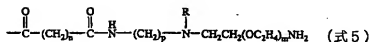
【請求項38】 タキサンが、バクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項36に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項39】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項36に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項40】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項36に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項41】 タキサンが、式：

【化14】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)を有する1つまたは複数の



ポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項42】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項41に記載のタキサン・プロドラッグ。

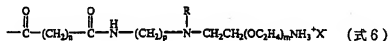
【請求項43】 タキサンが、バクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項41に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項44】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項41に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項45】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項41に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項46】 タキサンが、式：

【化15】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、X<sup>-</sup>は、陰イオンである)を有する1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項47】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項46に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項48】 タキサンが、バクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項46に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項49】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項46に記載のタキサン・プロドラッグ。

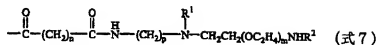
【請求項50】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコ



ールオリゴマーによって誘導される、請求項46に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項51】 タキサンが、式：

【化16】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、低級アルキルである)を有する1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項52】 タキサンが、パクリタキセルを含む、請求項51に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項53】 タキサンが、パクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するパクリタキセル類似体を含む、請求項51に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項54】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項51に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項55】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項51に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項56】 タキサンが、式：

【化17】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、そしてmは、2から25までである)を有する1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される、請求項16に記載のタキサン・ブ



ロドラッグ。

【請求項57】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項56に記載のタキサン・プロドラッグ。

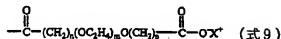
【請求項58】 タキサンが、バクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項56に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項59】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項56に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項60】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項56に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項61】 タキサンが、式：

【化18】



(式中、nおよびpは、それぞれ独立して、1から6までであり、mは、2から25までであり、そしてX<sup>\*</sup>は、陽イオンである)を有する1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項62】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項61に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項63】 タキサンが、バクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項61に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項64】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項61に記載のタキサン・プロドラッグ。

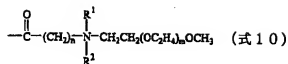
【請求項65】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項61に記載のタキサン・プロドラッグ。



グ。

【請求項66】 タキサンが、式：

【化19】



(式中、nは、1から5までであり、mは、2から25までであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、低級アルキルである)を有する1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項67】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項66に記載のタキサン・プロドラッグ。

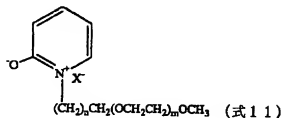
【請求項68】 タキサンが、バクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項66に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項69】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項66に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項70】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項66に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項71】 タキサンが、式：

【化20】



(式中、nは、1から6までであり、mは、2から25までであり、そしてX<sup>-</sup>



は、陰イオンである）を有する1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合される、請求項16に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項72】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項71に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項73】 タキサンが、バクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項71に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項74】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項71に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項75】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項71に記載のタキサン・プロドラッグ。

【請求項76】 タキサン応答性疾病症状を示す哺乳類被験体を治療する方法であって、前記方法は、

(a) 少なくとも1種のタキサン；および

(b) 各々が、加水分解性結合によって治療化合物の結合部位に結合される、1つまたは複数のPEGポリマーおよび／またはオリゴマーを含み、前記PEGポリマーおよび／またはオリゴマーは、各々、

(i) 2から25までのポリエチレングリコール単位から構成される直鎖または分岐鎖PEGセグメントを含み；そして

(ii) 任意に、塩形成部分を含む

タキサン・プロドラッグを、疾病治療有効量で、前記被験体へ投与することを包含する方法。

【請求項77】 1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーが、各々、本質的に2から20までのポリエチレングリコール単位から構成される、請求項76に記載の方法。

【請求項78】 1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーが、各々、本質的に2から15までのポリエチレングリコール単位から構成される、



請求項76に記載の方法。

【請求項79】 1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーが、各々、本質的に2から10までのポリエチレングリコール単位から構成される、請求項76に記載の方法。

【請求項80】 ポリエチレングリコールオリゴマーが、1、2、3、4、5、6、7、8、および9からなる群から選択される多数のポリエチレングリコール単位を有する、請求項76に記載の方法。

【請求項81】 1つまたは複数のポリエチレングリコールオリゴマーの少なくとも1つが、塩形成部分を含む、請求項76に記載の方法。

【請求項82】 塩形成部分が、アンモニウム、水素、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、カルボキシレート、クロリド、ブロミド、ヨージド、ホスフェート、スルフェートおよびメシレートからなる群から選択される、請求項81に記載の方法。

【請求項83】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項76に記載の方法。

【請求項84】 タキサンが、バクリタキセルのある程度または全ての治療活性を保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項76に記載の方法。

【請求項85】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項76に記載の方法。

【請求項86】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項76に記載の方法。

【請求項87】 タキサン・プロドラッグが、経口投与経路を含む投与経路によって投与される、請求項76に記載の方法。

【請求項88】 タキサン・プロドラッグが、非経口投与経路を含む投与経路によって投与される、請求項76に記載の方法。

【請求項89】 タキサン・プロドラッグが、上皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、骨内、および鼻内からなる群から選択される経路を含む投与経路により患者に投与される、請求項76に記載の方法。

【請求項90】 疾病症状が、癌、腫瘍、悪性腫瘍、組織損傷に対して二次



的な制御されない組織または細胞増殖、多嚢胞性腎臓疾患およびマラリアからなる群から選択される、請求項76に記載の方法。

【請求項91】 疾病症状が、癌を含む、請求項76に記載の方法。

【請求項92】 疾病症状が、肝細胞癌、肝臓転移、胃腸管の癌、脾臓癌、腎臓癌、結腸癌、頸部癌、前立腺癌、肺癌、白血病、およびカポジ肉腫、腎臓癌、結腸癌、頸部癌、前立腺癌、および黒色腫からなる群から選択される癌を含む、請求項76に記載の方法。

【請求項93】 疾病症状が、子宮癌を含み、そしてタキサン・プロドラッグが、同時に、または順次、シスプラチンと共に投与される、請求項76に記載の方法。

【請求項94】 疾病症状が、乳癌を含み、そしてタキサン・プロドラッグが、同時に、または順次、ドキソルビシンと共に投与される、請求項76に記載の方法。

【請求項95】 タキサン・プロドラッグが、腹腔内の経路により患者に投与され、そして疾病症状が、子宮癌を含む、請求項76に記載の方法。

【請求項96】 タキサン・プロドラッグが、

(a) タキサン・プロドラッグ；および

(b) 医薬上許容しうる担体、を含む医薬組成物の成分として投与される、請求項76に記載の方法。

【請求項97】 医薬組成物が、経口投与に適した形態にある、請求項96に記載の方法。

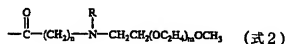
【請求項98】 医薬組成物が、非経口投与に適した形態にある、請求項96に記載の方法。

【請求項99】 医薬組成物が、錠剤、カプセル剤、カプレット、ゲルキャップ、丸薬、液状溶液、懸濁液またはエリキシル剤、粉末、トローチ剤、微細粒子および浸透圧送達系からなる群から選択される形態である、請求項96に記載の方法。

【請求項100】 タキサン応答性疾病症状を示す哺乳類被験体を治療する方法であって、前記方法は、

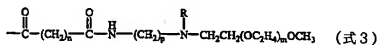


【化21】



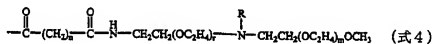
(式中、nは、1から7までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)；

【化22】



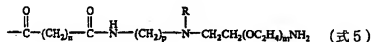
(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)；

【化23】



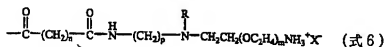
(式中、nは、1から6までであり、mおよびrは、それぞれ独立に2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)；

【化24】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)；

【化25】

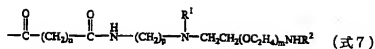


(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から



25までであり、X<sup>-</sup>は、陰イオンである)；

【化26】



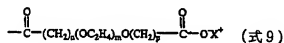
(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、低級アルキルである)；

【化27】



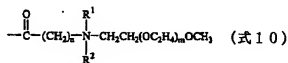
(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、そしてmは、2から25までである)；

【化28】



(式中、nおよびpは、それぞれ独立に、1から6までであり、mは、2から25までであり、そしてX<sup>+</sup>は、陽イオンである)；

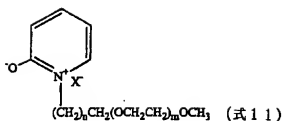
【化29】



(式中、nは、1から5までであり、mは、2から25までであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、低級アルキルである)；

【化30】





wherein n is from 1 to 6, m is from 2 to 25 and X<sup>-</sup> is a negative ion.

(式中、nは、1から6までであり、mは、2から25までであり、そしてX<sup>-</sup>は、陰イオンである) から構成される群から選択される1種または複数のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合されるタキサンを含むタキサン・プロドラッグの疾病治療有効量を、前記被験体に投与することを含む、方法。

【請求項101】 ポリエチレングリコールオリゴマーが、1、2、3、4、5、6、7、8、および9からなる群から選択される多数のポリエチレングリコール単位を有する、請求項100に記載の方法。

【請求項102】 ポリエチレングリコールオリゴマーが、アンモニウム、水素、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、カルボキシレート、クロリド、ブロミド、ヨージド、ホスフェート、スルフェートおよびメシレートからなる群から選択される塩形成部分を含む、請求項100に記載の方法。

【請求項103】 タキサンが、バクリタキセルを含む、請求項100に記載の方法。

【請求項104】 タキサンが、バクリタキセルのある程度または全ての治療活性を保有するバクリタキセル類似体を含む、請求項100に記載の方法。

【請求項105】 タキサンが、ドセタキセルを含む、請求項100に記載の方法。

【請求項106】 タキサンが、1、2、3または4個のポリエチレングリコールオリゴマーによって誘導される、請求項100に記載の方法。

【請求項107】 タキサン・プロドラッグが、経口投与経路を含む投与経路によって送達される、請求項100に記載の方法。



【請求項108】 タキサン・プロドラッグが、非経口投与経路を含む投与経路によって送達される、請求項100に記載の方法。

【請求項109】 タキサン・プロドラッグが、上皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、骨内、および鼻内からなる群から選択される経路により患者に投与される、請求項100に記載の方法。

【請求項110】 疾病症状が、癌、腫瘍、悪性腫瘍、組織損傷に対して二次的な制御されない組織または細胞増殖、多嚢胞性腎臓疾患およびマラリアからなる群から選択される、請求項100に記載の方法。

【請求項111】 疾病症状が、癌を含む、請求項100に記載の方法。

【請求項112】 疾病症状が、肝細胞癌、肝臓転移、胃腸管の癌、脾臓癌、腎臓癌、結腸癌、頸部癌、前立腺癌、肺癌、白血病、およびカポジ肉腫、腎臓癌、結腸癌、頸部癌、前立腺癌、および黒色腫からなる群から選択される癌を含む、請求項100に記載の方法。

【請求項113】 疾病症状が、子宮癌を含み、そしてタキサン・プロドラッグが、同時に、または順次、シスプラチンと共に投与される、請求項100に記載の方法。

【請求項114】 疾病症状が、乳癌を含み、そしてタキサン・プロドラッグが、同時に、または順次、ドキソルビシンと共に投与される、請求項100に記載の方法。

【請求項115】 タキサン・プロドラッグが、腹腔内の経路により患者に投与され、そして疾病症状が、子宮癌を含む、請求項100に記載の方法。

【請求項116】 タキサン・プロドラッグが、

(a) タキサン・プロドラッグ；および

(b) 医薬上許容しうる担体、を含む医薬組成物の成分として投与される、請求項100に記載の方法。

【請求項117】 医薬組成物が、経口投与用に処方される、請求項116に記載の方法。

【請求項118】 医薬組成物が、非経口投与用に処方される、請求項116に記載の方法。



【請求項119】 医薬組成物が、錠剤、カプセル剤、カプレット、ゲルキヤップ、丸薬、液状溶液、懸濁液またはエリキシル剤、粉末、トローチ剤、微細粒子および浸透圧送達系からなる群から選択される投薬形態である、請求項116に記載の方法。



## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 1. 発明の背景

## 1.1 発明の分野

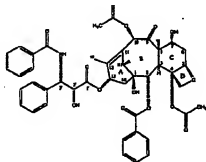
本発明は、一般に、タキサン (taxane) -オリゴマー-抱合体に、そしてこのような抱合体を作製および使用する方法に関する。本発明のタキサン-オリゴマー-抱合体は、正常な生理学的条件下で加水分解して、パクリタキセルまたはドセタキセル (docetaxel) のような治療上活性なタキサンを供給し、ブロドラッグとして効果的に作用する。タキサン-オリゴマー-抱合体は、改善された溶解特性、改善された経口生物学的利用能、および改善された薬動力学プロフィールを示す。本発明は、これらのタキサン-オリゴマー-抱合体を含む医薬組成物に、およびこのようなタキサン-オリゴマー-抱合体および医薬組成物を製造および使用する方法にも関する。

## 【0002】

## 1.2 先行技術の説明

パクリタキセル (タキソール) は、太平洋イチイ樹木 (タクス・ブレヴィホリア (Taxus brevifolia)) から単離される天然のジテルペン産物である。Waniらは、化学的およびX線結晶学法によって、1971年にパクリタキセルを最初に単離した。パクリタキセルは、4員オキセタン環を伴うタキサン環およびC-13の位置にエステル側鎖を有する複合ジテルペンである。パクリタキセルの複合体構造は、以下のとおりである。

## 【化31】



(式1)



## 【0003】

バクリタキセルは、米国で難治性子宮癌の治療における医療用途について認可されていた (Markman 1991年; McGuireら、1989年)。バクリタキセルは、乳癌の治療についても認可された (Holmesら、1991年)。さらに、バクリタキセルは、皮膚の新生物 (Einziger) および心臓および頸部癌腫 (Forastiereら、1990年) の治療のための候補である。バクリタキセルは、多嚢胞性腎臓疾病 (Wooら、1994年)、肺癌およびマラリアの治療のためにも有用である。

## 【0004】

バクリタキセルは、微小管形成に必要なチューブリンの臨界の濃度を低下させることによってその抗癌効果を媒介する。微小管は、 $\alpha$ および $\beta$ タンパク質サブユニットから構成されるチューブリン・ヘテロ二量体と動的平衡にあるチューブリンの高分子である。バクリタキセルは、微小管アセンブリーに向けて平衡を移行させる。バクリタキセル誘導微小管は、過剰に安定であり、そのため微小管網状組織の動的再編成を阻害して、細胞周期の全ての段階で形を成す微小管束と、中心小体に結合していない膨大な異常有糸分裂星状体を生じる。

## 【0005】

バクリタキセルは、1983年にフェーズI試験に入ったが、しかしその水不溶性のためすぐに処方困難さに直面した。この困難さはCremophor EL (登録商標) を用いて、エマルジョンとしてバクリタキセルを処方することによって部分的に克服された。しかし、バクリタキセルは、相当に高い投与量で付与されなければならないので、多量のCremophor EL (登録商標) が必要とされる。静脈内に投与される場合、このような処方法は、イヌにおいて、血管拡張、苦しい呼吸、嗜眠、高血圧および死亡を招き、ヒトにおいては、バクリタキセル投与の間に観察されるアレルギー型反応の原因であると思われる。従って、その水溶性を増大させ、そのことにより潜在的アレルギー性エマルジョン試薬を用いてバクリタキセルを処方する必要性を避ける、バクリタキセルの投与手段について当分野で需要がある。

## 【0006】



処方されたバクリタキセルのアレルギー問題を克服する努力は、今までのところ、注入時間の長期化と、グルココルチコイドのような免疫抑制剤及び抗ヒスタミン薬での患者への前投薬とに向けられてきた。これらの剤は、それら自身、副作用があり、そして癌治療の既に高価な犠牲に加えられる犠牲である。さらに、このような薬剤が、過敏性反応の発生及び重度を減少することが示されているが、それらは、十分に保護的でない (Rowinskyら、1992年)。従って、エマルジョン試薬に関連した長期化した注入時間およびアレルギー性反応を避け、そしてそれにより、このような補助的治療の必要性も避ける、バクリタキセルを投与するための手段についての需要が当分野にある。

#### 【0007】

いくつかのグループが、バクリタキセルのプロドラッグ形態の合成を調査した。(Taylor 1994年); (Kingston, D. G. 1991年)。プロドラッグは、代謝されて、薬物動態的に活性な薬物を生じる不活性な、または部分的に不活性な化合物誘導体である。2' および/または7位置に、水溶性を増強する基が誘導されているバクリタキセル類似体を合成することに研究が向けられた。これらの努力により、活性化の際にバクリタキセルの細胞毒特性を示すが、親化合物よりいっそう水溶性であるプロドラッグ化合物を生じた。例えば、水溶性の増加は、高分子量ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーでバクリタキセルを誘導することによって達成された。(Greenwaldら、1996年; Greenwaldら、1995年参照)。しかし、これらの誘導バクリタキセル化合物は、溶解性を増大させたが、それらは、適切な溶解性を達成するために必要な高分子量PEGのため、相応して薬物負荷において減少をも生じる。従って、バクリタキセル化合物の分子量を劇的に増大させることなく、バクリタキセルの溶解性を改善するタキサン・プロドラッグについての当分野における需要がある。

#### 【0008】

プロドラッグ、特にタキサン・プロドラッグの有効な活用は、プロドラッグの特性が、有用な薬動力学プロファイルを達成するために適切に釣り合わせるべきことを要求とする。1つの態様では、プロドラッグは、プロドラッグを処方する



能力を増強するために、親水性であることが望ましい。他方、プロドラッグは、生物学的膜とのプロドラッグの相互作用を可能にするために適切に疎水性でなければならない。従って、有用な治療剤として前述の本質的に異なる要求に適合するタキサン・プロドラッグが、当分野で必要である。

【0009】

## 2. 発明の要約

本発明者らは、それらの分子量を劇的に増大させることなく、タキサン薬物の水溶性を著しく増大させるタキサン-オリゴマー化合物およびこのような化合物の塩（ここで、包括的に「タキサン・プロドラッグ」と称される）を意外にも発見した。ここに記述されるタキサン・プロドラッグは、Cremophor EL、（登録商標）を用いたマイクロエマルジョン処方物の必要性を排除する。

【0010】

本発明は、一般に、1種または複数のポリエチレングリコール（PEG）オリゴマーに加水分解性結合で結合した少なくとも1つのタキサンを含むタキサン・プロドラッグを提供する。PEGオリゴマーは、1から25個までのポリエチレングリコール単位を有する直鎖または分岐鎖ポリエチレングリコールオリゴマーから構成され、そして任意に塩形成部分を含む。好ましくは、PEGオリゴマーは、アンモニウムまたはカルボキシレートのような塩形成部分を含む。

【0011】

本発明の好ましい態様では、タキサン・プロドラッグのタキサン部分は、パクリタキセルの治療活性のある程度または全てを保有するパクリタキセルまたはバクリタキセル類似体である。別の好ましいタキサンは、ドセタキセルである。

【0012】

タキサン・プロドラッグは、このようなオリゴマーの付着についてタキサンに部位があるのと同じくらい多くのPEGオリゴマーによって誘導されうる。例えば、パクリタキセルは、3つの付着部位（ヒドロキシル基）を有し、従って、オリゴマーの1、2または3によって誘導されうる。同様に、ドセタキセルパクリタキセルは、4つの付着部位（ヒドロキシル基）を有し、従って、そのオリゴマーの1、2、3または4によって誘導されうる。



## 【0013】

別の態様では、タキサン・プロドラッグは、血流へ治療に効果的な用量のタキサンを提供する経口投与を介して誘導されうる。さらに、経口で誘導される誘導体は、標的臓器または組織に対して治療に有効な用量のタキサンを提供しうる。

## 【0014】

本発明は、医薬上許容しうる担体と関連して本発明のタキサン・プロドラッグを含む医薬組成物をも提供する。このような医薬組成物は、経口投与に適するように処方でき、錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ、丸薬、液状溶液、懸濁液またはエリキシル剤、粉末、トローチ剤、微細粒子および浸透圧送達系から構成される群から選択される剤形でありうる。

## 【0015】

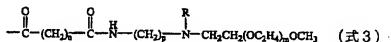
別の態様では、本発明は、

## 【化32】



(式中、nは、1から7までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである)；

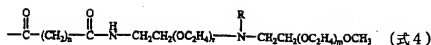
## 【化33】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである)；

## 【化34】

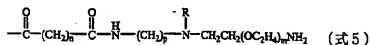




(式中、nは、1から6までであり、mおよびrは、それぞれ独立に2から25までであり、そしてRは、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである)

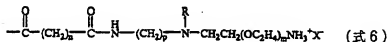
;

【化35】



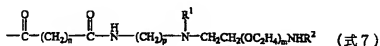
(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである) ;

【化36】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、Xは、好ましくはクロロ、プロモ、ヨード、ホスフェート、アセテート、カルボネート、スルフェート、トシレートおよびメシレートから構成される群から選択される陰イオンであり、そしてRは、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである) ;

【化37】





(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そして $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立に、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである) ;

【化38】



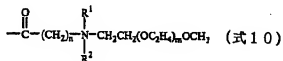
(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、そしてmは、2から25までである) ;

【化39】



(式中、nおよびpは、それぞれ独立に、1から6までであり、mは、2から25までであり、そして $X^+$ は、好ましくは水素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リチウムおよびアンモニウム塩から構成される群から選択される陽イオンである) ;

【化40】



(式中、nは、1から5までであり、mは、2から25までであり、そして $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立に、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである) ; および

【化41】



(式2)  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$  (式11)

(式中、 $n$ は、1から6までであり、 $m$ は、2から25までであり、そして $X^-$ は、好ましくはクロロ、プロモ、ヨード、ホスフェート、アセテート、カルボネート、スルフェート、およびメシレートから構成される群から選択される陰イオンである)から構成される群から選択される1個またはそれ以上のポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合されるタキサンを含むタキサン・プロドラッグを提供する。

## 【0016】

式2～11の前述のオリゴマーのいずれもは、塩形成部分を適切に含みうる。好ましい塩形成部分は、アンモニウム、水素、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、カルボキシレート、クロリド、ブロミド、ヨージド、ホスフェート、スルフェートおよびメシレートである。

## 【0017】

タキサン・プロドラッグの好ましいタキサン成分は、パクリタキセルおよびドセタキセルである。タキサンは、パクリタキセルに比べた場合、パクリタキセルの治療上の活性のある程度または全部を保有するか、または改善された活性を示す別のパクリタキセル類似体でもありうる。タキサンは、このようなオリゴマーについての付着の部位の数を越えない多数のPEGオリゴマーによって誘導される。従って、タキサン・プロドラッグのタキサン成分が、パクリタキセルまたはドセタキセルである場合、式2～11のPEGオリゴマーの1、2または3によって誘導されうる。

## 【0018】

本発明は、式2～11のタキサン・プロドラッグおよび医薬上許容しうる担体を含む医薬組成物をも提供する。医薬組成物は、経口投与のために適切に処方でき、そして錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ゲルキャップ、丸薬、液状溶液、



懸濁液またはエリキシル剤、粉末、トローチ剤、微細粒子および浸透圧送達系のような多様な製薬物形のいずれかでありうる。

#### 【0019】

本発明は、被験体に、2から25までのポリエチレングリコール単位を有する1つまたは複数の直鎖または分岐鎖ポリエチレングリコールオリゴマーに加水分解性結合によって結合されるタキサンを含み、そして任意に塩形成部分および／またはその対応の塩を含む治療上有効な量のタキサン・プロドラッグを投与することを特徴とする、バクリタキセル応答性疾病症状を示す哺乳類被験体を治療する方法をも提供する。

#### 【0020】

本発明は、被験体に、式1～11のいずれかによって誘導される治療の量のタキサンを投与することを特徴とする、バクリタキセル応答性またはドセタキセル応答性症状のようなバクリタキセル応答性疾病症状を示す哺乳類被験体を治療する方法をも提供する。哺乳類被験体は、好ましくはヒトである。

#### 【0021】

治療の方法の1つの態様で、タキサン・プロドラッグは、血流に、治療上有効な用量のタキサンを供給する経口経路を介して送達される。別の態様では、タキサン・プロドラッグは、非経口経路の投与を介して送達され、そして標的臓器および／または組織に、治療上有効な用量のタキサンを供給する。さらに別の態様では、タキサン・プロドラッグは、経口経路の投与を介して送達され、そして標的臓器および／または組織に、治療上有効な用量のタキサンを供給する。さらに、タキサン・プロドラッグは、医薬上許容しうる担体と結合して投与されうる。

#### 【0022】

さらなる態様では、本発明の治療法によって治療されるタキサン応答性疾病症状は、良性および悪性新生物から構成される群から選択され、そして肝細胞癌、尿生殖器癌、肝臓転移、胃癌、リンパ腫、白血病、黒色腫、カボジ肉腫、および脾臓、腎臓、頸部、胸部、子宮、脳、および前立腺の癌が挙げられる。1つの態様では、その疾患症状は、子宮ガンを含み、そしてタキサン・プロドラッグは、任意に、同時にまたは順次、シスプラチンと共に投与される。別の態様では



、疾病症状は、乳癌を含み、そしてタキサン・プロドラッグは、任意に、同時にまたは順次、ドキシソルピシンと共に投与される。

【0023】

2. 1 定義

ここで使用される場合、語句「PEG」は、直鎖または分岐鎖ポリエチレングリコールオリゴマーおよびモノマーに該当し、そしてさらに、このようなオリゴマーの両親媒性特性を排除しない基、例えば、アルキル、低級アルキル、アリール、アミノアルキルおよびアミノアリールを含むように変性されたポリエチレングリコールオリゴマーが挙げられるが、これらに限定されない。語句「PEGサブユニット」は、単独のポリエチレングリコール単位、すなわち、 $-(CH_2CH_2O)-$ に該当する。

【0024】

ここで使用される場合、用語「低級アルキル」は、1から8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素に該当する。

【0025】

ここで使用される場合、「非加水分解性」のような用語および「加水分解性でない」のような語句は、カルバメートおよびアミド結合のように、正常な生理学上の条件下で加水分解され得ない結合に該当して使用される。用語「加水分解性」は、生理学上の条件下で加水分解される結合に該当する。本発明の好ましい態様では、タキサン・プロドラッグの50%は、静脈内投与の後の4時間以内に、正常な集団で加水分解される。

【0026】

「治療上有効な量」は、疾病の発生の重篤度を防止、遅延または減少させるに必要な量、または進行中の疾病の重篤度の進行を抑えるか、または減少させるのに必要な量であり、そして正常な生理学上の機能性を増強するのに必要な量を含む。

【0027】

ここで使用される場合、本発明による処方「医薬上許容しうる」成分（塩、担体、賦形剤または希釈剤のような）は、(1) タキサン・プロドラッグの生物

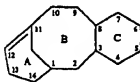


学上の活性を排除することなしに、本発明のタキサン・プロドラッグと合わせられようという点で、その処方他の成分と適合性があり；そして（２）毒性、痒み、およびアレルギー性反応のような過度の有害な副作用なしに、動物（例えば、ヒト）に使用するのに適している成分である。副作用は、それらの危険が、医薬組成物によって供される利益にまさる場合に「過度」である。医薬上許容しうる成分の例としては、リン酸緩衝生理食塩溶液、水、油／水エマルジョンのようなエマルジョン、マイクロエマルジョン、および多種多様のタイプの湿潤剤のような標準医薬担体が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0028】

ここで使用される場合、用語「タキサン」は、バクリタキセルの環A、BおよびCを含む基本3環構造：

#### 【化42】



を有する化合物のクラスに関して使用され、バクリタキセルのある程度または全ての抗癌活性を保有するバクリタキセルおよびバクリタキセル類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0029】

##### 4. 本発明の詳細な説明

次の詳細な説明は、容易な参照のためにのみセクションに分割される。主題見出しは、本発明の範囲を制限することを意図しない。

#### 【0030】

##### 4. 1 タキサンーオリゴマー・プロドラッグ

本発明は、タキサンーオリゴマー・プロドラッグ（ここで「タキサン・プロドラッグ」とも称される）を提供する。本発明のタキサン・プロドラッグは、一般に、タキサン成分およびPEGオリゴマー成分を含む。タキサン・プロドラッグは、一般に、親水性処方、タキサンの経口送達、および標的臓器および組織への



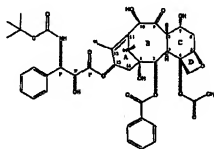
タキサンの送達におけるタキサンの処方促進する上で有用である。

【0031】

4. 1. 1 タキサン

好ましいタキサンは、微小管形成の増強のために必要とされるべき当分野で知られる構成要素、例えばバクリタキセルおよびドセタキセルを有するものである。バクリタキセルおよびドセタキセルの構造は、当分野で知られている。しかし、参照を容易にするために、バクリタキセルの構造式は、上のセクション1. 2中の図で説明され、そしてドセタキセルの構造式は、以下のとおりである。

【化43】



【0032】

好ましい態様では、タキサン・プロドラッグのタキサンは、バクリタキセル類似体である。バクリタキセルそれ自身より多かれ少なかれ抗癌活性を現すバクリタキセルの多くの類似体は、当分野で知られる。本発明は、完全に減少した抗癌活性を示さない任意のバクリタキセル類似体の使用を意図する。

【0033】

1つのクラスの類似体では、側鎖N-ベンゾイル基は、他のアシル基に置換される。このような類似体の1つであるドセタキセル (Taxotere (登録商標)) は、バクリタキセルのN-ベンゾイル基の代わりに、N-t-ブトキシカルボニル基を有し、そして10-アセテート基も欠く。ドセタキセルは、バクリタキセル耐性細胞に対して、バクリタキセルの約5倍くらいの活性であることが知られており、そしてフランス国および米国の両方で、現在、臨床の用途にある。

【0034】



C-9カルボニル基を、 $\alpha$ -OH基に還元することが、チューブリン-アセンブリー活性におけるわずかな増加を引起すことも知られている。さらに、7および8-位置を架橋するシクロプロパン環を有する転位産物は、バクリタキセルとほとんど同じ細胞毒性であることが知られている。

#### 【0035】

本発明のタキサン・プロドラッグで使用するためのさらに適切なタキサンは、バクリタキセル分子の「ノーザン周界 (northern perimeter)」部分に沿って構造の変動を有するバクリタキセル誘導体である。「ノーザン周界」は、炭素6~12を包含し、そして酸素官能基は、C-7、C-9およびC-10にある。多くのこのような誘導体は、当分野で知られており、そしてこのような誘導体が、バクリタキセルの生物活性に匹敵する生物学的活性を示すことが知られている。従って、例えば、C-7ヒドロキシル基のアシル化、または水素へのその置換は、バクリタキセルの活性を明らかに減少させはしないことが知られている。さらに、10-アセトキシ基を水素で置換することは、活性における小さな減少を引起す。

#### 【0036】

m-置換ベンゾイル誘導体は、それらのp-置換類似体よりいっそう活性があり、そしてバクリタキセルそれ自身よりしばしばより活性であることが注目された。

#### 【0037】

本発明のタキサン・プロドラッグに使用するのに適する別のバクリタキセル類似体は、A-ノル (nor) -バクリタキセルである。この類似体は、バクリタキセルのものよりわずかに三倍少ないチューブリン-アセンブリー活性を示す。A-ノル-バクリタキセルおよびバクリタキセルは、非常に類似の分子形状を示し、そしてそれは、それらの類似のチューブリン-アセンブリー活性を説明しうる。

#### 【0038】

##### 4. 1. 2 ポリマー/オリゴマー

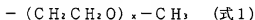
本発明のタキサン・プロドラッグのPEGポリマー/オリゴマーは、直鎖または分岐鎖でありうる。好ましいオリゴマーは、2から25までのPEG単位、よ



り好ましくは2から20個までのPEG単位、なおいっそう好ましくは2から15個までのPEG単位を有する。理想的には、PEGオリゴマーは、2から10個までのPEG単位、すなわち、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のPEG単位を有する。別の態様では、PEGオリゴマーは、1000より多くない分子量を示す。

## 【0039】

好ましい態様では、PEGポリマー／オリゴマーは、式：



(式中、 $x=2\sim 25$ である)

を有する。

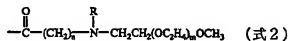
## 【0040】

より好ましい態様では、 $x$ は、2～20であり、さらにより好ましくは2～15、そして最も好ましくは2～10である。理想的には、 $x$ は、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。

## 【0041】

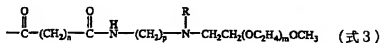
好ましいPEGオリゴマーは、

【化44】



(式中、 $n$ は、1から7までであり、 $m$ は、2から25までであり、そして $R$ は、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび $t$ -ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである)；

【化45】

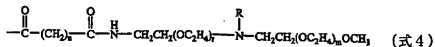


(式中、 $n$ は、1から6までであり、 $p$ は、2から8までであり、 $m$ は、2から25までであり、そして $R$ は、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イ



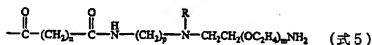
ソプロビルおよびｔ-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである) ;

【化46】



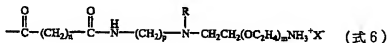
(式中、nは、1から6までであり、mおよびrは、それぞれ独立に2から25までであり、そしてRは、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびｔ-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである) ;

【化47】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびｔ-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである) ;

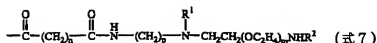
【化48】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、X<sup>-</sup>は、好ましくはクロロ、ブロモ、ヨード、ホスフェート、アセテート、カルボネート、スルフェート、トシレートおよびメシレートから構成される群から選択される陰イオンであり、そしてRは、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびｔ-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである) ;

【化49】





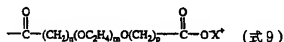
(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルである)；

【化50】



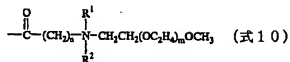
(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、そしてmは、2から25までである)；

【化51】



(式中、nおよびpは、それぞれ独立に、1から6までであり、mは、2から25までであり、そしてX<sup>+</sup>は、好ましくは水素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リチウムおよびアンモニウム塩から構成される群から選択される陽イオンである)；

【化52】

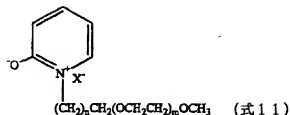


(式中、nは、1から5までであり、mは、2から25までであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルから構成される群から選択される低級アルキルで



ある) ; および

[化53]



(式中、nは、1から6までであり、mは、2から25までであり、そして $X^-$ は、好ましくはクロロ、プロモ、ヨード、ホスフェート、アセテート、カルボネート、スルフェート、トシレートおよびメシレートから構成される群から選択される陰イオンである) から構成される群から選択される。

【0042】

前述の式1～11のいずれかで、PEG単位の総数は、好ましくは2から25まで、さらに好ましくは2～10まで、さらにより好ましくは2～15まで、最も好ましくは2～10までである。理想的には、PEG単位の総数は、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。2つのPEGポリマーセグメントを含む式4のような式中で、この段落で説明されるPEG単位の好ましい数は、2つのPEGポリマーセグメントのいずれかに完全に含まれるか、または2つのPEGポリマーセグメントの間に分配される。

【0043】

PEG-オリゴマー/ポリマーは、1つまたは複数の塩形成成分をも包含しうる。好ましい塩形成成分は、アンモニウムおよびカルボキシレートである。適切な塩は、塩基性アミノ基を有するPEG-オリゴマー/ポリマーについての任意の医薬上許容しうる酸付加塩、および例えば遊離カルボキシ基を有するPEG-オリゴマー/ポリマーのための医薬上許容しうる塩基から誘導された医薬上許容しうる塩も挙げられる。酸の医薬上許容しうる塩は、適切な塩基で遊離酸を処理することによって製造される。医薬上許容しうる塩基塩としては、例えば、ナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属塩、ナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ土類金属塩、カルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリ土



類金属塩、およびアンモニウムまたはアルキルアンモニウム塩が挙げられる。

【0044】

4. 2 バクリタキセル-PEG 複合体を生成する方法

バクリタキセルは、市販で入手可能であり、そしてタクス・ブレヴィホリア (*Taxus brevifolia*) の樹皮から当分野に知られる方法によって単離されうる。バクリタキセルは、タクス・ブレヴィホリアの樹皮から得られる収量に匹敵する収量で種々のタクス種の葉（または針状葉）からも単離されうる。米国特許番号第5, 019, 504号には、バクリタキセルを生成する組織培養方法が記述されている。バクリタキセルは、真菌タキシマイセス・アンドレアナエ (*Taxomyces andreanae*) によって産生される。

【0045】

さらに、バクリタキセルは、例えばHoltonら、J. Am. Chem. Soc. 116巻:1597~1598頁(1994年); Holtonら、J. Am. Chem. Soc. 116巻:1599~1600頁(1994年); およびNicolaouら、Nature 367巻:630~634頁(1994年)によって報告されるとおり、公知合成方法によって製造されうる。

次の例では、n、p、m、RおよびR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の記号は、一般式1~11で上に記述されるとおりである。

【0046】

4. 2. 1 式1

式1のポリマーは、市販で入手可能であり、および/または過剰な実験なしに当業者によって容易に合成される。

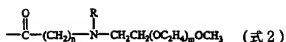
【0047】

4. 2. 2 式2

式2:

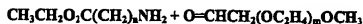
【化54】





(式中、nは、1から7までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)のオリゴマーの合成では、一次アミノ部分を有する末端炭素有する脂肪酸のエステルから出発することが望ましい。このような化合物は、市販で入手可能である。不活性溶媒中のアミノエステルは、アルデヒド末端炭素有する適切な分子量のモノメチシポリエチレングリコールの溶液で処理され、続いて水素化ホウ素ナトリウムの溶液を添加される。生成物は、カラムクロマトグラフィーによって溶媒抽出後に精製される。

【化55】



(式中、nおよびmは、先に定義されたとおりである)。

【0048】

ときどき、二次アミン部分をアルキル化して、三級アミンを有する所望のオリゴマーを形成することが望ましい。不活性溶媒中のオリゴマーの溶液を、1当量のハロゲン化アルキルで処理する。生成物は、カラムクロマトグラフィーによって溶媒抽出後に精製される。

【化56】

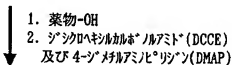
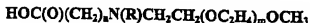




【0049】

エステルは、不活性溶媒中、室温で、水酸化ナトリウムの希釈溶液で処理することによって酸に変換される。遊離酸は、カラムクロマトグラフィーによって溶媒抽出後に精製される。酸を、現場活性化の後に薬物に結合させる。

【化57】



【0050】

これらの例の中の薬物は、例えばバクリタキセルまたはドセタキセルである。

【0051】

ハロゲン化物を有する末端炭素を有する脂肪酸と、一次アミノ部分を有する末端炭素を有する適切なモノメトキシポリエチレングリコールとのエステルとして誘導された治療化合物から出発することによって、薬物-オリゴマーを合成することが時には望ましい。ポリエチレングリコール試薬を、室温で不活性溶媒に



溶解させる。当量の薬物-ハリドを、不活性溶媒に溶解させ、そしてポリエチレングリコールの溶液にゆっくりと添加する。生成物は、カラムクロマトグラフィーによって溶媒抽出後に精製される。

【化58】



【0052】

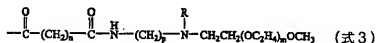
エステルを、先の手段でと同様に水酸化ナトリウムの希釈溶液で加水分解し、そして先の例でのとおり現場活性化後に薬物（例えば、バクリタキセルまたはドセタキセル）に結合させる。

【0053】

4. 2. 3 式3

式3:

【化59】

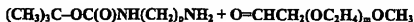


(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)で表されるオリゴマーの合成において、脂肪族化合物とアミノ含有ポリエチレンとのジカルボン酸の半エステルを用いて出発することが望ましい。アミノ含有ポリエチレンの合成で、末端にアルデヒド部分を有する適切な分子量のモノメチルポリエチレングリコールを、不活性溶媒中で、2個の末端炭素にアミノ部分を有する脂肪族化合物で処理する。1つのアミノ部分が、tert-ブトキシカルボニルで保護される一方で、遊離アミンは、アルデヒド部分と反応する。生成物は、溶媒抽出カラムクロマト



グラフィー後に精製される。生成物は、不活性溶媒中で、トリフルオロ酢酸で処理し、酸を中和し、そしてカラムクロマトグラフィーを用いた溶媒抽出の後に精製することによって脱保護される。

【化60】



【0054】

酸の現場活性化の後、不活性溶媒中の半エステルを、室温でアミノ誘導ポリエチレングリコールの溶液で処理する。生成物を、溶媒抽出後に、カラムクロマトグラフィーによって精製する。水素化ホウ素ナトリウムの溶液で処理することによって、イミノ部分を、還元し、そして前記手段のとおり精製する。

【0055】

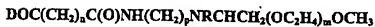
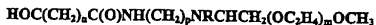
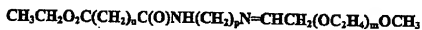
二次アミンをアルキル化することは、しばしば、望ましい。この目的を達成するために、オリゴマーを、不活性溶媒に溶解させ、そして不活性溶媒中のハロゲン化アルキルの溶液で処理する。

【0056】

エステルを、加水分解し、現場で活性化し、そして治療用化合物（例えば、バクリタキセルまたはドセタキセル）と結合させる。

【化61】





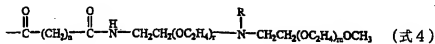
(式中、Dは、薬物-両親媒性抱合体の薬物成分を示す)。両親媒性薬物抱合体を、医薬上許容しうる酸を用いて塩形態に変換させ、必要に応じて水溶性を改善する。

[0057]

4. 2. 4 式4

式4:

[化62]





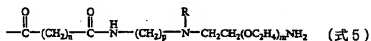
(式中、nは、1から6までであり、mおよびrは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)で表されるオリゴマーの合成のための手段は、脂肪酸ジアミノ部分が、ポリエチレングリコール・ジアミンに交換される以外は、式3で表されるオリゴマーのものと同一である。

【0058】

4. 2. 5 式5

式5:

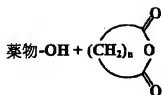
【化63】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてRは、低級アルキルである)のオリゴマーを含むブロックラッグの合成において、ヒドロキシル部分を有する薬物を、不活性溶媒中で、脂肪酸酸無水物で処理して、半エステルを形成する。半エステルを、不活性溶媒に溶解させ、末端ヒドロキシル部分が、アミノ部分に置換されている適切な分子量のポリエチレングリコール1当量で処理する。

【化64】





1. 1,1'-加8"-ニルジ"-イミ"-ザ"-ル(CDI)
2.  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NRCH}_2\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_m\text{NHC(O)OC(CH}_3)_3$
3. TFA/塩基性カラム



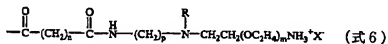
(式中、全ての置換基 (例えば、n、mおよびp) は、先に定義されたとおりである)

[0059]

4. 2. 6 式6

式6:

[化65]



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、X<sup>-</sup>は、陰イオンである) で表されるオリゴマーは、式5で表される化合物を、医薬上許容しうる酸で処理して、適切な塩を得ることによって製造される。その塩は、両親媒性薬物抱合体の水溶性を増大させる。

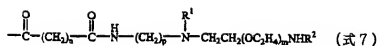
[0060]

4. 2. 7 式7



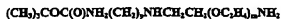
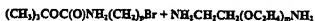
式7:

【化66】



(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、mは、2から25までであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、低級アルキルである)のオリゴマーの合成は、末端アミノ部分が、メチル、エチル、プロピル、インプロピルまたはt-ブチルのような短鎖アルキル基のハロゲン化物でアルキル化されてから後に、その薬物の半エステルに反応させる以外は、式5のオリゴマーの合成に類似する。

【化67】



1. RBr
2. TFA
3. 塩基性カラム
4. D-O<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>H/DCC



(式中、n、mおよびRは、先に定義されるとおりである)

【0061】

4. 2. 8 式8

式8:

【化68】



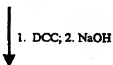


(式中、nは、1から6までであり、pは、2から8までであり、そしてmは、2から25までである)のオリゴマーの合成で、脂肪族ジカルボン酸の半エステルが、現場活性化の後に不活性溶媒中で、アミノ部分を用いてすでに誘導されたポリエチレングリコールで処理される。

【化69】



+

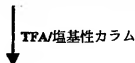


【0062】

アミノ誘導ポリエチレングリコールは、N-保護ポリエチレングリコールアミノ酸から製造される。

【化70】





【0063】

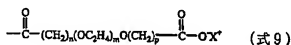
一次アミノ部分を、トリフルオロ酢酸で脱保護し、そして半エステルで処理する前に塩基性化する。

【0064】

4. 2. 9 式9

式9:

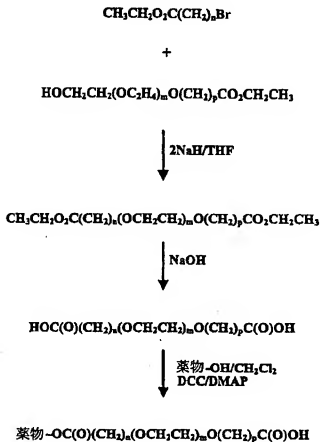
【化71】



(式中、nおよびpは、それぞれ独立に、1から6までであり、mは、2から25までであり、そしてX<sup>+</sup>は、陽イオンである)で表されるオリゴマーの合成で、出発酸は、市販で入手可能である。ジ酸を製造することが、しばしば望ましい。この目的を達成するために、適切な変性ポリエチレングリコールオリゴマーは、不活性溶媒中で、水素化ナトリウムと、末端炭素にハリド部分を有する脂肪酸のエステルとで処理する。カルボン酸ジエステルを、水酸化ナトリウムの希釈溶液で加水分解し、そして現場活性化の後、薬物部分に結合する。所望の生成物を、カラム・クロマトグラフィーによって精製する。



【化72】



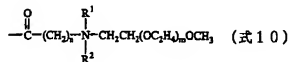
(式中、n、mおよびpは、前記のものを表す)

【0065】

4. 2. 10 式10

式10:

【化73】



(式中、nは、1から5までであり、mは、2から25までであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、低級アルキルである) のオリゴマーの合成は、



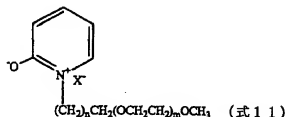
アミノ部分が、短鎖脂肪酸部分で四分割されること以外は、式2のオリゴマーの合成に類似的である。メトキシ部分は、他の短鎖（1から6個の炭素）脂肪酸部分を含むことに注目される。

【0066】

4. 2. 11 式11

式11:

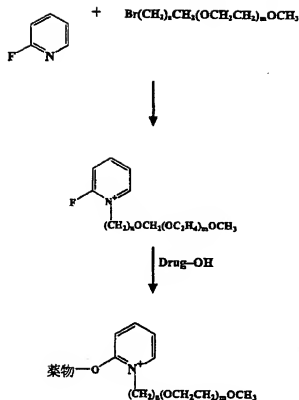
【化74】



(式中、nは、1から6までであり、mは、2から25までであり、そしてX<sup>-</sup>は、陰イオンである)で表されるオリゴマーの合成では、2-フルオロまたは4-フルオロピリジンを、不活性溶媒中で、ハリド、トシレートまたはメチレートイオンを有する末端炭素を有するモノメトキシポリエチレングリコールで処理する。このピリジニウム誘導体を、沈殿させ、そして適切な溶媒で粉碎させ、そして乾燥させた。不活性溶媒中の塩を、塩基を形成する4級塩化合物の存在下で、バクリタキセルまたはドセタキセルのような薬物で処理して、ポリエチレングリコール・ピリジニウム誘導体を得る。

【化75】





【0067】

## 4. 2. 12 タキサン親へのPEGポリマー／オリゴマーの付着

オリゴマーを、タキサン親のヒドロキシル置換基のいずれかのところで、タキサン親に適切に付着させる。タキサン親が、パクリタキセル、ドセタキセル、またはその類似体である場合、オリゴマーは、以下の位置：C-2' ヒドロキシル基；C-7 ヒドロキシル基；およびC-1 ヒドロキシル基の1つ以上の位置で付着されることが好ましい。好ましい態様では、ただ1つのオリゴマーが存在し、オリゴマーは、C-2' ヒドロキシル基に付着される。タキサンが、パクリタキセル、ドセタキセル等々である場合に、本発明によるタキサン・プロドラッグの溶液が、モノー、ジマーおよび／またはトリマー置換タキサン・プロドラッグの混合物を包含することは、当業者に予想される。

【0068】

本発明のPEG-オリゴマー／ポリマーを、タキサン化合物に付着させて、以下の一般合成手段により本発明のタキサン・プロドラッグを提供する。タキサン



化合物を、実質的に乾燥有機溶媒、例えば、クロロホルムに溶解させる。ポリジンまたは他の四級化合物形成剤を、前述の混合物に添加する。活性化PEG-オリゴマー/ポリマーを、滴加し、そしてその混合物を、3～5時間攪拌する。その後、混合液を、1%  $H_2SO_4$  で洗浄し、そして脱イオン化し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濃縮する。残渣を、シリカゲルカラム上で、例えば展開剤としてクロロホルム-メタノール(90%～10%)を用いて、クロマトグラフィーにかける。所望のプロドラッグを含む分画を収集し、濃縮し、そして乾燥させる。生成物を、TLC、HPLC、NMRおよび/またはMSによって特徴づける。

【0069】

#### 4.3 医薬組成物および使用の方法

活性成分として新規プロドラッグを含む医薬組成物は、タキサン・プロドラッグの活性を完全には減少させない当分野で知られている任意の医薬上許容しうる剤形でありうる。例としては、経口、注射または静脈内剤形が挙げられる。各剤形は、本発明の有効量のプロドラッグおよび医薬上不活性な成分、例えば従来の賦形剤、ベヒクル、充填剤、結合剤、崩壊剤、溶媒、安定化剤、甘味剤、着色剤および医薬上の剤形に通常に含まれる任意の他の活性または不活性成分を含む。適切な経口剤形としては、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ゲルカップ剤、丸薬、液状溶液、懸濁液またはエリキシル剤、粉末、トローチ剤、微細粒子および浸透圧送達系が挙げられる。適切な注射用およびIV剤形としては、適切な緩衝剤および保存剤を含む等張性生理食塩水またはデキストロース溶液が挙げられる。多くのこのような剤形およびベヒクル、および不活性成分の列記は、当分野でよく知られており、そしてThe Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics、12版(1994年)のような標準テキストで説明されている。

【0070】

本発明のタキサン・プロドラッグは、錠剤、カプセル剤(各々は、時限放出および持続的放出処方を含む)、丸薬、粉末、顆粒、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップ、およびエマルジョンのようなこのような経口(傾側および舌下を含めた)剤形で投与されうる。同様に、それは、鼻内、眼、耳、直腸、局所、



静脈内（ボラスおよび注入の両方）、腹腔内、動脈内、皮下または筋肉内注入または吸入でも投与でき、全ては、医薬分野での当業者によく知られている形態を使用する。

#### 【0071】

本発明のタキサン・プロドラッグを活用する投与計画は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医療上の状態；治療されるべき症状の重篤度；投与の経路；患者の腎臓および肝臓機能；およびそこで使用される特定の化合物または塩を含めた多様な因子によって選択される。熟練した医師または獣医師は、その症状の進行を防止、対抗または阻止するために必要とされる有効量の薬物を容易に決定および処方しうる。

#### 【0072】

経口投与は、一般に、ヒトに投与するために好ましい。ある種の場合には、相対的に低い用量で、十分であり、そしてある種の場合には、相対的に高い用量または増加した数の用量が必要でありうる。局所使用は、同様に、通常の医薬濃度によって1回、または1日当たり1回より多くてよい。有利には、本発明のタキサン・プロドラッグは、1日に単回用量で投与するが、または1日の全投与量を、1日、2、3、または4回に分割して投与することができる。

#### 【0073】

本発明の方法では、タキサン・プロドラッグは、活性成分を形成でき、そして投与の意図される形態、すなわち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤等々に関して適切に選択される適切な医薬上の希釈剤、賦形剤または担体（包括的には、「担体」材料としてここに称される）との混和物で局所に投与され、そして従来の医薬実務と一致する。

#### 【0074】

例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与について、活性薬物成分は、エタノール、グリセロール、水等々のような経口で非毒性の医薬上許容しうる不活性担体と合わされうる。粉末は、化合物を適切な微細サイズに粉碎し、そして食用炭化水素のような類似の粉碎した医薬上の担体、例えばスターチまたはマンニトールと混合することによって製造される。風味、保存、分散および着色剤も



、存在してよい。

【0075】

カプセル剤は、上に記述されるとおり粉末混合物を製造し、そして形成されたゼラチン殻に充填することによって作製される。コロイド性シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固形ポリエチレングリコールのような滑り剤および滑沢剤は、充填操作の前に粉末混合物に添加されうる。寒天-寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムのような崩壊または溶解化剤も、カプセルが消化されるときに、医薬品の利用性を改善させるために添加されうる。

【0076】

さらに、所望である場合、必要で適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤も、その混合物に組込まれうる。適切な結合剤としては、スターチ、ゼラチン、グルコースまたはペクターラクトースのような天然糖、トウモロコシ甘味剤、アラビアゴム、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムのような天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等々が挙げられる。これらの剤形に使用される滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等々が挙げられる。崩壊剤としては、限定されないが、スターチ、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴム等々が挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を作製し、造粒またはスラグ化させ、滑沢剤および崩壊剤を添加し、そして錠剤に圧縮することによって処方される。粉末混合物は、タキサン・プロドラッグ、好適には粉碎されたものを、上に記述される希釈剤または塩基と、そして任意には、カルボキシメチルセルロース、アリギネート、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンのような結合剤、パラフィンのような溶液遅延剤、四級塩のような吸収促進剤および/またはベントナイト、カオリンまたはリン酸ジカルシウムのような吸収剤と共に混合して製造する。粉末混合物は、シロップ、スターチペースト、アラビアゴム粘滑薬のような結合剤またはセルロース性または高分子性材料の溶液で湿らせ、そしてスクリーンを通過させることによって、造粒することができる。造粒化の代替法として、



粉末混合物を、打錠機をくぐらせ、そして結果物は、顆粒に破砕された不完全に形成されたスラグである。顆粒は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加の手段により錠剤形成ダイに詰まるのを避けるために潤滑剤を塗ることができる。その後、潤滑化された混合物を錠剤に圧縮する。本発明のタキサン・プロドラッグも、遊離の浮遊不活性担体と合せて、そして造粒またはスラグ化段階を通して行わずに直接的に錠剤に圧縮する。シェラックの封印コート剤から構成される透明または不透明のコーティング剤、糖または高分子材料のコーティング剤、およびワックスの仕上げコーティング剤が提供されうる。染料材料を、これらのコーティング剤に添加して、様々な単位投与量を区別することができる。

#### 【0077】

溶液、シロップ剤およびエリキシル剤のような経口流動体は、単位剤形で製造され得て、その結果、所定の量が、予め測定された量の化合物を含む。シロップ剤は、適切に風味づけされた液体溶液中に化合物を溶解させることによって製造されうる一方で、エリキシル剤は、非毒性のアルコール性ベヒクルの使用を通して製造される。懸濁液は、非毒性ベヒクル中に化合物を分散させることによって処方されうる。エトキシ化イソステアリアルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルのような安定化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミント油またはサッカリンのような風味添加剤、等々も添加されうる。

#### 【0078】

適切な場合、経口投与のための投与量単位処方、マイクロカプセル化することができる。処方物は、例えば、被覆又はポリマー、ワックス等々中に微粒子材料を埋設させることによって放出を延長または持続するように製造することもできる。

#### 【0079】

本発明のタキサン・プロドラッグも、小さな単膜リポソーム、大きな単膜リポソームおよび多重膜リポソームのようなりポソーム送達システムの形態で投与されうる。リポソームは、コレステロール、ステアリアルアミンまたはホスファチジルコリンのような多様なリン脂質から形成されうる。



## 【0080】

本発明のタキサン・プロドラッグは、化合物分子が結合される個別の担体としてモノクローナル抗体の使用によっても送達されうる。本発明のタキサン・プロドラッグは、標的性薬物担体のような可溶性高分子と結合もされうる。このような高分子としては、ポリビニルピロリドン、ビラン共重合体、ホリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシデポリリシンが挙げられうる。さらに、本発明のタキサン・プロドラッグは、薬物の制御された放出を達成する上で有用な生物分解性高分子の1つのクラス、例えばポリ酢酸、ポレブシロンカプロラクタン、ホリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、ヒドロゲル、ポリアスパラギン酸またはポリグルタミン酸の架橋または両親媒性ブロック重合体に結合されうる。

## 【0081】

本発明は、医薬上許容しうる担体と組合せて、約0.01から約99.5%、さらに特に、約0.5から約90%までのタキサン・プロドラッグを含む医薬組成物を含む。

## 【0082】

非経口投与は、皮下、筋肉内または静脈内注射のために意図される滅菌溶液および懸濁液のような液体単位剤形を利用することによって有効にされうる。これらは、油性の水溶性媒体のような注射に適切な非毒性液体ベヒクルに、測定量のタキサン・プロドラッグを懸濁または溶解させ、そして懸濁液または溶液を滅菌することによって製造される。

## 【0083】

又は、測定量のタキサン・プロドラッグは、バイアル中に入れ、そしてバイアルおよびその含有物を、滅菌および封印する。付随するバイアルまたはベヒクルは、投与の前に混合するために準備されうる。非毒性塩および塩溶液を添加して、注射液を等張性にさせる。安定化剤、保存剤および乳化剤も添加されうる。

## 【0084】



直腸投与が、タキサン・ブドドラッグを、例えば風味づけされた液体溶液としてポリエチレングリコール、カカオ脂、高エステルのような低溶融水溶解性または不溶性固形物と混和した坐剤を利用することで行われる一方で、エリキシル剤は、パルミチン酸ミリスチルまたはその混合物を通して製造される。

【0085】

本発明の局所処方物は、例えば、軟膏、クリームまたはローション、眼用軟膏および点眼薬または点耳薬、含浸包帯およびエアゾルとして製造されてよく、そして保存剤のような適切な従来の添加剤、軟膏およびクリーム中の薬物透過および湿潤化を支援する溶媒を含有してもよい。処方物は、クリームまたは軟膏ベースのような適合性のある従来の担体、およびローションについてはメタノールまたはオレイルアルコールをも含有しうる。このような担体は、その処方の約1%から約98%までとして存在しうる。より通常には、それらは、処方の約80%までである。

【0086】

本発明におけるタキサン・ブドドラッグを注入することによる投与については、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素、または他の適切な気体の使用を伴って、加圧バックまたはネブライザーからのエアゾルスプレー表現の形態で都合よく送達される。加圧されたエアゾルの場合には、投与量単位は、測定量を送達する弁を具備することによって測定されうる。例えば、注入装置またはインスフレーターに使用するためのゼラチンのカプセル剤およびカートリッジは、本発明の化合物の粉末混合物およびラクトースまたはスターチのような適切な粉末ベースを含みながら処方されうる。

【0087】

好ましい医薬組成物は、錠剤および液体等々のような経口投与、および局所処方に適切な形態にあるものである。

【0088】

本発明は、腫瘍、癌またはタキサン（例えば、パクリタキセルおよびドセタキ



セル) に対する他の疾病症状応答性を示す哺乳類被験体を治療する方法をも提供する。これらの治療方法は、上記被験体に、本発明による医薬上有効な量のタキサン・オリゴマー・プロドラッグを含む医薬組成物を投与することを含む。本発明により治療されうるタキサン・応答性疾病としては、癌、腫瘍、悪性新生物、組織損傷に二次的な未制御組織または細胞増殖、多嚢胞性腎臓疾病およびマラリアが挙げられる。治療されうる癌には、肝細胞癌、肝臓転移、胃腸管の癌、リンパ腫、白血病、黒色腫、カボジ肉腫、および脾臓、腎臓、頸部、胸部、子宮、脳、前立腺、および尿生殖器癌がある。

#### 【0089】

本発明のタキサン・プロドラッグは、静脈投与、注入、非静脈内注射、腹腔内によって、そしてボーラスの注射によって、投与されうる。タキサン・プロドラッグは、適切な剤形単独で、または経口の生物利用性-増強剤と一緒に、患者に経口で投与することもできる。このような生物利用性-増強剤は、シクロスポリンAからZ、(Me-11e-4)-シクロスポリン、ジヒドロシクロスポリンA、ジヒドロシクロスポリンC、アセチルシクロスポリンA、ゲンスタインおよび関連のイソフラボノイド、クエルセチン、カルホスチン、セラミド、モルフィン、およびモルフィン同族体から構成される群から選択されうる。好ましい増強剤は、シクロスポリンA、シクロスポリンC、シクロスポリンD、シクロスポリンF、ジヒドロシクロスポリンA、ジヒドロシクロスポリンC、アセチルシクロスポリンA、およびBシクロデキストリンである。

#### 【0090】

さらに、本発明のタキサン・プロドラッグは、単独に、または他の化学療法剤(例えば、抗癌剤)と一緒に投与されうる。本発明のバクリタキセルPEGプロドラッグが、他の化学療法剤と共に投与される場合、バクリタキセルPEGプロドラッグおよび他の化学療法剤は、同時に、または順次投与されうる。さらに、本発明のバクリタキセルPEGプロドラッグは、放射線療法の前、後、または同時に、投与されるうる。

#### 【0091】

1つの態様では、本発明は、被験体に、本発明のタキサン・プロドラッグと、



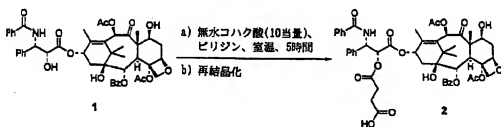
シスプラチンとを組合せて投与することを含む癌のための治療を提供する。好ましくは、癌は、子宮癌であり、そして好ましくは、タキサン・プロドラッグは、バクリタキセルを包含し、そしてシスプラチンの前に投与される。バクリタキセルは、シスプラチンと一緒に有効に投与されることが示された。好中球減少症は、バクリタキセルおよびシスプラチンの同時投与の効果を限定する用量であることが示された。治験は、バクリタキセルがシスプラチンの前に投与される場合に、好中球減少症が起りにくいことを示した。例えば、バクリタキセル-PEGプロドラッグの好ましい用量は、 $350\text{ mg/m}^2$ まで、続いてシスプラチン ( $75\text{ mg/m}^2$ ) であり、さらに好ましい用量は、バクリタキセル-PEGプロドラッグ ( $25\text{ mg/ml}$ )、続いてシスプラチン ( $75\text{ mg/ml}$ ) および標準用量 ( $5\text{ }\mu\text{g/kg/日}$  皮下で) でのG-CSFである。

【0092】

## 5. 実施例

### 5.1 2'-スクシニルバクリタキセル

【化76】



【0093】

以下のプロトコールは、Deutschらの手段の改善版である。5.00 g (5.86ミリモル)のバクリタキセルおよび5.86 g (58.6ミリモル)のコハク酸無水物を、110 mLの無水ピリジンに添加した。生じた溶液を、5時間、室温で攪拌した後、薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析は、バクリタキセルの完全消費を示した。回転蒸散の手段によって、溶媒を、減圧下で除去し、そして残渣を、2時間、真空中で乾燥させた。生じた蠟状の半固形物を、200 mLの水で十分に攪拌し、そして羊毛状の白色固形物を得て、そしてそれは、ブ

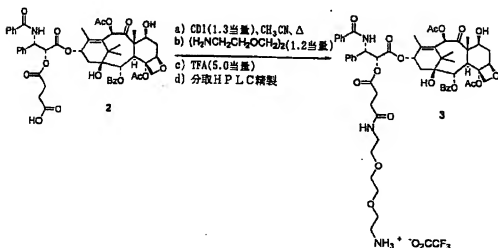


フナー漏斗での吸引濾過により収集した。固形物を、水で洗浄し、その後、30分間、乾燥するまで吸引させ、その後、15時間、 $P_2O_5$ 上のデシケーターで真空中で、室温で乾燥させた。白色固形物を、30 mLのアセトンに取り、その後、十分に攪拌しながら、30 mLの水をゆっくりと添加した。生じた粘着性の白色ペーストを、15分間、十分に混練し、過剰の水で洗浄しながら、ブフナー漏斗を通して吸引濾過し、そして1時間、乾燥するまで吸引させた。生じた湿潤性白色固形物を、18時間、 $P_2O_5$ 上のデシケーターで真空中で、室温で注意深く乾燥させた。固形物は、この乾燥期間じゅうにいつそう乾燥になり、そして凝固が低くなったときに、 $P_2O_5$ を補給し、そして固形物を、中程度に微細な粉末が得られるまで、小型片に経時的に破壊した(5.29 g, 95%収量)。分析用HPLC分析は、この材料が、97%純度のものであることを示した。MS (FAB+)  $m/z$  (相対的強度) 954 ( $M^+$ , 100), 570 (15), 509 (64)。

[0094]

5. 2 2'-ースクシナミジルーPEG2-アミン-パクリタキセル・トリフルオロアセテート

【化77】



窒素下の200 mg (0.210ミリモル)の2'-ースクシニルパクリタキセル(化合物2)および47 mg (0.273ミリモル、95%純度)の1, 1'



ーカルボニルジイミダゾールの混合物を、2.9 mLの無水アセトニトリルに溶解させた。気体出口針を、中程度の窒素の流れを、維持して二酸化炭素ガスを流し出すように反応フラスコ切片を通して挿入した。反応容器を、48℃に予め加熱した油浴に低下させ、そして気体の発生を引起させた。15分間、十分に攪拌した後、反応容器を、油浴から外し、そして室温まで冷却させた。蒸散で失われたアセトニトリルの量を、補給した。窒素出口針を、窒素の静的雰囲気か維持されるように取除いた。1.4 mLのアセトニトリル中の37  $\mu$ L (0.252ミリモル)の2, 2' - (エチレンジオキシ) ビス (エチルアミン) の溶液を、滴加した。45分後、0.7 mLのアセトニトリル中の81  $\mu$ L (1.05ミリモル)のトリフルオロ酢酸の溶液を、滴加した。生じた粗反応溶液は、一般に、分析用HPLC解析により測定されたとおり、70~74%収量の所望のトリフルオロ酢酸産物 (化合物3) を含む。

【0095】

#### 5.3 トリフルオロ酢酸の分取HPLC精製 (化合物3)

生成物は、一般に、生成物含有分画を組合わせることによって、分取HPLCにより精製された。

【0096】

#### 5.3.1 HPLC解像度を改善

中規模の反応。HPLC解像度を改善するために、沈殿を引起すことなしに水を添加することによって、粗反応溶液を希釈した。従って、3.30 mLの上記反応溶液のアリコート量に、十分に攪拌しながら、4.03 mLの水をゆっくりと添加し、結果的に、55%水から構成される溶液を得た。生じたわずかに曇った混合液を、0.45  $\mu$ mゲルマンアクロディスク13シリンジフィルターで濾過し、その後、逆相ビダックカラム (22mm×150mm、C18、300Å、10~15  $\mu$ ) を用いたウォーターズ600E HPLCシステムでクロマトグラフィーにかけた。可動相は、0.1% (v/v) トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル-水溶液であった。>97%純度の所望の生成物を含む主要分画が、5 mL/分の流速で、30分かけて0.1% (v/v) TFAを用いた40:60から45:55までのアセトニトリル:水の勾配溶出を用いて得られた。0



、1% (v/v) TFAを含む90:10アセトニトリル:水を用いた連続の平等の溶出は、連続クロマトグラフィー作業のための製造における正体不明の副産物を除去した。

#### [0097]

解析的目的については、上述のアミド化反応プロトコール[200mg (0.210ミリモル) 規模の2'-スクシニルバクリタキセル(2)]から生じる精製分画を、55℃までゆっくりと浴を加温しながら回転蒸散の手段によって、減圧下で濃縮させ、その後、室温で真空中で乾燥させて、170mg (68%収率)のトリフルオロアセテート(化合物3)を、不定形白色固形物として得た。<sup>1</sup>H

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (2H, d, J=7.2Hz)、7.99~7.81 (2H, m)、7.66~7.20 (11H, m)、6.92 (1H, 広範) 6.28 (1H, s)、6.07 (1H, t, J=10.0Hz)、5.86 (1H, dd, J=3.9、5.0Hz)、5.65 (1H, d, J=6.9Hz)、5.42 (1H, d, J=5.4Hz)、4.94 (1H, d, J=8.2Hz)、4.36 (1H, m)、4.29 (1H, d, J=8.5Hz)、4.16 (1H, d, J=8.5Hz)、3.74 (1H, d, J=6.9Hz)、3.66~3.04 (16H, m)、2.80~2.60 (2H, m)、2.38 (3H, s)、2.20 (3H, s)、1.84 (3H, s)、1.66 (3H, s)、1.66 (3H, s)、1.20 (3H, s)、1.13 (3H, s); MS (FAB+) m/z 1084 (M<sup>+</sup>)。

#### [0098]

大規模の反応。27mLの総容量の1,000mg (1.05ミリモル)の2'-スクシニルバクリタキセル(化合物2)から構成される大規模アミド化反応溶液は、分析用HPLC解析による44%の所望のトリフルオロ酢酸生成物(化合物3)を含むことが示された。10.0mLアリコート量を、わずかに粘性の黄色油状物を得るちょうどその時点まで、回転蒸散の手段により、減圧下で濃縮させた。1.0mLのアセトニトリルを添加することにより油状物を溶解させ、0.45μmゲルマン・アクロディスク13シリンジフィルターで濾過し、その後、逆相ビグックカラム(50mm×250mm, C18, 300Å, 10~1



5  $\mu$ ) を用いたウォーターズ600E HPLCシステムでクロマトグラフィーにかけた。可動相は、0.1% (v/v) トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル-水溶液であった。>97%純度の所望の生成物を含む主要分画が、26 mL / 分の流速で、30分かけて0.1% (v/v) TFAを用いた40:60から45:55までのアセトニトリル:水の勾配溶出を用いて得られた。0.1% (v/v) TFAを含む90:10アセトニトリル:水を用いた連続の平等の溶出は、連続クロマトグラフィー作業のための製造における正体不明の副産物を除去した。

#### 【0099】

高純度であるべき分析用HPLC解析によって測定される分画を、類似の分取HPLC作業と組合せて、>97%純度のトリフルオロアセテート (化合物3) を含む870 mL容容量の混合溶液を供した。溶液を、イオン交換クロマトグラフィー系で直接的に (濃縮なしに) 使用した。

#### 【0100】

##### 5. 4 トリフルオロアセテート (化合物3) の安定性

98.8%の平均純度の当初に分取HPLC作業から得られる数種のトリフルオロアセテート生成物分画溶液が、分析用HPLC解析により測定されたとおり、16日間、8℃で保存した後、97.4%の平均まで変化したことが観察された。

#### 【0101】

##### 5. 4. 1 トリフルオロアセテート (化合物3) の水性溶解度の決定

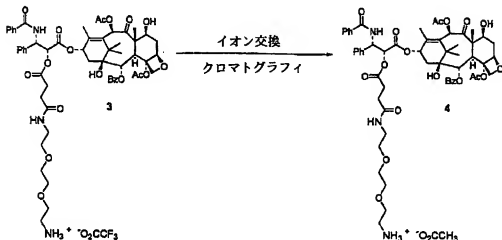
小型バイアル中の2.5 mgのトリフルオロアセテート (化合物3) のサンプルに、200  $\mu$  Lの脱イオン化水を添加した。バイアルに封をし、そして生じた混合物を、15分間超音波処理した。生じた曇った混合物を、0.45  $\mu$  ゲルマン・アクロディスク13シリンジフィルターで濾過した。濾液を、秤量し (140 mg)、そして凍結乾燥させて、1.4 mgの白色綿毛様固形物を供給した。従って、水性溶液が、密度1.00のものであることを確実にするために、トリフルオロアセテート (化合物3) の水溶解性は、7.4 mg/mL (すなわち、1.4 mg/0.190 mL) である。



## 【0102】

5. 5 アセテート陰イオン：アセテートプロドラッグ（化合物4）について  
のトリフルオロアセテート陰イオンのイオン交換クロマトグラフィー

## 【化78】



## イオン交換クロマトグラフィー

分取目的については、上述の分取HPLC精製プロトコルから得られる>97%純度のトリフルオロアセテート（化合物3）の分画溶液を合わせ、そして濃度なしにイオンクロマトグラフィーに直接取った。例えば、理論的に0.462ミリモルの基質を含み、そして11.3ミリモルのTFA（0.1%（v/v））を含む総容量870mLの合わせた分取HPLC分画を、以下のイオン交換プロトコルに使用した：

## 【0103】

92g部分のDOWEX（登録商標）1×8〜400（強塩基、クロリド形態）イオン交換樹脂を、270mLの各脱イオン化水で3回洗浄し、そして各回、黄色浮遊物および洗浄水のバルクを沈殿して除いた。そのアセテート形態での樹脂を得るために、生じるスラリーを、1.0時間、4.00Lの脱イオン化水中の1,882gのNaOAc・3H<sub>2</sub>Oの溶液と攪拌させた。プフナー漏斗での吸引濾過により洗浄液を、収集し、そして総量1.84Lの脱イオン化水で数回洗浄した。樹脂を750mLの各0.013M HOAc（水性）〔すなわち、



0.1% (v/v) HOAc、分取HPLCプロトコルで使用される0.1% (v/v) TFAに類似して]で2回洗浄し、プフナー漏斗で吸引濾過し、その後、10分間、乾燥するまで吸引させた。樹脂を、0.013M HOAc (水性) に浮遊させ、ガラス製フラッシュクロマトグラフィーカラムに注ぎ、その後、穏やかな空気圧を用いて、200mLの0.013M HOAc (水性) で溶出させて、それにより10cm高×3.8cm直径樹脂カラムを付与し、そしてその後それを、約4cmの砂で充填した。その後、カラムを、250mLのアセトニトリルで、その後、250mLの0.013M HOAc (水性) で溶出した。十分に攪拌しながら、10mLのアセトニトリル中の0.63mLの水酢酸の溶液の添加によって、870mL容量のトリフルオロアセテート(3)溶液を、HOAcな化合物の0.013Mにさせた。その溶液を使用して、そして穏やかな空気圧を用いてカラムに溶出させた。分画収集は、50mL試験管を用いてすぐを開始された。いったん全体の870mLの溶液が、樹脂に／を通して完全に通過すれば、カラムは、0.013M HOAc (水性) でさらに溶出させた。>97%純度の生成物を含む分画(210nmでの分析用HPLC解析によって測定されたとおり)を、合わせ、そして55℃にゆっくりと浴を加温しながら回転濃縮の手段により減圧下で濃縮し、そして16時間、室温で、真空中で乾燥させて、オフホワイト不定形残渣を供給した。残渣を、フラスコから微細不定形粉末に、スパチュラを用いて削ぎ取った。フラスコの外に削ぎ取れない残部は、さらに、小型フラスコに、溶媒として最小量0.013M HOAc (水性) の支援で、移動させ、上に記述されたとおり濃縮し、その後、スパチュラで削ぎ取って、添加生成物を供給することによって、生成物純度の選択なしに入手でき、そしてそれは、合せて、そして24時間、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>上のデシケーターで真空中で室温で乾燥させて、黄色粉末としてアセテート・プロドラッグ(化合物4)(293mg、>97%純度の材料の24%最適化されない収率全体)を供給した。上に記述される方法に類似の手段で<97%純度の分画の組合せは、別のアセテート(化合物4)の146mg(12%未最適化収率)を得た。分析用イオンクロマトグラフィー[Quantitative Technologies, Inc., (QTI)]による生成物の分析は、任意のトリフルオロ酢酸の存在を示した



(TFA分析: 100 ppmの検出限度より下)。融点114~117℃; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (2H, d, J=7.2Hz)、7.85 (2H, d, J=7.7Hz)、7.62~7.36 (11H, m)、6.29 (1H, s)、6.11 (1H, t, J=10.0Hz)、5.87 (1H, dd, J=3.9, 4.4Hz)、5.65 (1H, d, J=6.9Hz)、5.44 (1H, d, J=4.9Hz)、4.95 (1H, d, J=9.5Hz)、4.38 (1H, m)、4.28 (1H, d, J=8.5Hz)、4.18 (1H, d, J=8.2Hz)、3.76 (1H, d, J=6.4Hz)、3.63~3.34 (16H, m)、3.04 (2H, 広範なs)、2.75 (2H, m)、2.53 (2H, m)、2.40 (3H, s)、2.20 (3H, s)、2.01 (3H, s)、1.87 (3H, s)、1.67 (3H, s)、1.20 (3H, s)、1.13 (3H, s); MS (FAB+) m/z (相対的強度) 1084 (M')。

#### [0104]

##### 5.6 アセテート (化合物4) の全般的溶解度

アセテート (化合物4) は、CDCl<sub>3</sub>に非常に溶解性であり、そしてジエチルエーテルに、そしてヘキサンに驚くほど溶解性である。3.0mgの各アセテート (化合物4) のこれらの別々のサンプルは、81μLの100%無水エタノール中で、81μLのアセトン中で、そして81μLの0.5M酢酸水溶液中で、均一な溶液を得た。従って、これらの3つの溶媒の各々における溶解性は、37mg/mL (すなわち、3.0mg/0.081mL) と等しいか、またはより大きくいくつかの値であるに違いない。

#### [0105]

##### 5.7 大量に、アセトン (化合物4) の水溶性の測定

小型バイアル中の10.0mgのアセテート (化合物4) のサンプルに、176μLの脱イオン化水を添加した。バイアルに封をし、そして生じた混合物を、15分間、超音波処理した。生じた液体は、210nmでの分析用HPLC解析により、98.7%純度でのアセテート (化合物4) を含むことが示された。液体を、0.45μ酢酸セルロースシリンジフィルターで濾過した。質量 (76m



g)の既知容量(75  $\mu$ L)の濾液を測定して、溶液の密度が、1.01 g/mLであることを決定した。濾液は、210 nmでの分析用HPLC解析により98.8%純度でアセテート(化合物4)を含有することを示した。118 mg量の濾液を、凍結乾燥させて、6.4 mgのオフホワイト綿毛状固形物を供給した。従って、この方法によって、アセテート(化合物4)の水溶性は、55 mg/mL(すなわち、6.4 mg/0.117 mL)であると測定された。

#### 【0106】

##### 5.8 分析用HPLCによるアセテート(化合物4)の水溶性の測定

小型バイアル中の10.0 mgのアセテート(化合物4)のサンプルに、150  $\mu$ Lの脱イオン化水を添加した。バイアルに封をし、3分間渦巻かせ、そして15分間、超音波処理した。生じた粘性の光沢のある黄色/オレンジ色混合物を、ゆっくりと、そして注意深く1 mLのシリンジに取り、そしてその後、0.45  $\mu$ 酢酸セルロースシリンジフィルターで完全に濾過し、従って、粘性の均質な黄色/オレンジ色溶液を得た。75  $\mu$ L部分の濾液を、アセトニトリルで88倍に希釈し、そしてその後、229 nmおよび270 nmでの分析用HPLCによって分析した。229 nmおよび270 nmで観察される曲線下面積を、それぞれ、229 nmでの3点目盛り曲線( $r^2=0.99999$ )と、270 nmでの5点目盛り曲線( $r^2=0.99996$ )との両方に比較させた。従って、この方法により、アセテート(化合物4)の水溶性は、40.1 mg/mL(229 nm)および39.7 mg/mL(270 nm)であると測定された。

#### 【0107】

##### 5.9 アセテート(化合物4)の化学的加水分解作用

固形アセテート(化合物4)のサンプルを、湿潤アセトニトリル(湿潤空気にならすため、非無水)中に溶解(約1 mg/mL)させた。室温で26日の過程をかけて、アセテート(化合物4)は、分析用HPLC解析(図1参照)により観察されるとおり、明らかな副産物の形成なしに、パクリタセル(1)に定量的に潤滑に変換した。

#### 【0108】

##### 5.9.1 種々のpHでのアセテート(化合物4)の化学的加水分解作用



多くの13mm×100mmガラス製試験管に、5.15 $\mu$ Lの各々の8.741 $\times 10^{-4}$ Mアセテートプロドラッグ（化合物4）の水溶液を添加した。その後、各試験管に、pH8.00、7.40、7.00および5.80のリン酸緩衝生理食塩水（PBS）の295 $\mu$ Lの水溶液を添加し、そしてpH2.00の酢酸／蟻酸緩衝溶液を添加した。試験管に封をし、そして転倒水浴振盪装置で、37℃でインキュベートした。種々の適切な時間間隔の間のインキュベーションの後、試験管を、振盪装置から取り除き、900 $\mu$ Lのアセトニトリルを添加し、そしてサンプルを、3分間、激しく渦巻かせた。生じた溶液を、分析用HPLCによって分析して、加水分解速度データを生じた（下の表およびグラフ参照）。

#### [0109]

5.10 アセテート（化合物4）のインビトロ・プロドラッグ加水分解

9本の13mm×100mm試験管に、アセテート・プロドラッグ（化合物4）の8.741 $\times 10^{-4}$ M水溶液の各々5.15 $\mu$ Lを添加した。その後、各試験管に、成体雄性Sprague Dawleyのラット（CD）（源チャールズ・リバー（Charles River）；ノースカロライナ州レイ）から得た295 $\mu$ Lの新たに得たヘパリン処理ラット血漿を添加した。試験管に栓をし、そして37℃で、転倒水浴振盪装置でインキュベートした。種々の時間間隔についてのインキュベーションの後、試験化合物を振盪装置から取除き、900 $\mu$ Lのアセトニトリルを添加し、サンプルを、3分間激しく渦巻かせ、そしてその後、30と90分の間、-12℃に冷却した。サンプルを、1,600gで10分間、25℃で遠心分離し、そして生じた透明な無色上清溶液を、分析用HPLCによって分析した（図2参照）。

#### [図面の簡単な説明]

##### [図1]

アセテート（化合物4）が、湿潤アセトニトリルに溶解されている、室温で26日の過程をかけたバクリタキセルへのアセテート（化合物4）（下の実施例参照）の変換を示す。分析用HPLC解析によって観察された場合に、アセテート（化合物4）が、明らかな副産物形成なしに、バクリタキセルに定量的に平滑に



変換したことを示す。

【図2】

ヘパリン処理したラット血漿中のアセテート（化合物4）のインビトロ加水分解を示し、そしてタキサン・プロドラッグのほとんどが、2時間以内に迅速に加水分解して、遊離バクリタキセルを供給することを示す。

【図1】

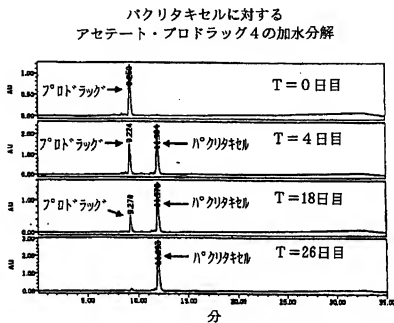


FIGURE 1



[図2]

37℃でのラット血漿における  
バクリタキセル抱合体の加水分解

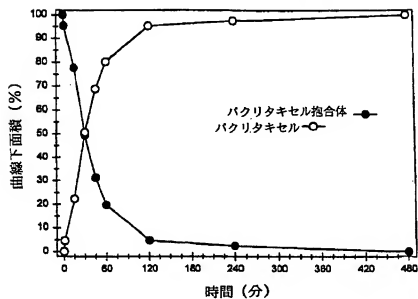


FIGURE 2



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 00/24523

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 AB1K47/48

According to International Patent Classification (IPC) to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 AB1K

Documentation searched other than minimum documentation to be extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, EPO-Internal

## D. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 30727 A (GREENVALD RICHARD B ; ENZON INC (US); CHOE YUN H (US); PENORI ANNAP) 24 June 1999 (1999-06-24) claims ---	1-119
E	WO 00 64486 A (VERITAS MEDICAL TECHNOLOGIES I) 2 November 2000 (2000-11-02) claims ---	1
P,Y	WO 99 48536 A (CONJUCHEM INC ; HOLMES DARREN L (CA); BRIDON DOMINIQUE P (CA); EZRI) 30 September 1999 (1999-09-30) claims 1,4,12 ---	1-119
X	WO 94 20453 A (ENZON INC) 15 September 1994 (1994-09-15) claims; example 3 ---	1-119
	---	---

☒ Further documents are listed in the continuance of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document setting the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"C" earlier document but published on or after the international filing date

"I" documents which may or may discuss on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 2001

Date of mailing of the international search report

06/09/2001

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.O. Box 5011 Patentstr. 2  
M-2380 Wien  
Tel. (+43-720) 340-3400, Tx. 31 45 1 epo rd,  
Fax (+43-720) 340-3010

Authorized officer

Berte, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 00/24523

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 24476 A (CLOVER CONS LTD ; SOON SHIONG PATRICK (US); DESAI WEIL P (US); SAND) 9 December 1993 (1993-12-09) examples 3,4	1-119
E	WO 01 13967 A (CELLGATE INC) 1 March 2001 (2001-03-01) claims; example 12	1-119
E	WO 01 19406 A (EKWURIBE NNOCHIRI N ; PRICE CHRISTOPHER H (US); NOBEX CORP (US); DY) 22 March 2001 (2001-03-22) page 31, line 23 - line 26; claims page 12, line 13 - line 14	1-119
X	WO 98 07713 A (ENZOM INC) 26 February 1998 (1998-02-26) claims 1, 15, 17, 18	1-119
Y		1-119
X	EP 0 895 784 A (ASAHI CHEMICAL IND) 10 February 1999 (1999-02-10) claims	1-119
Y	DATABASE CHEMABS "Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAKABAYASHI, AKIRA ET AL: "Preparation of water-soluble anthracycline derivatives as antitumor agent" retrieved from STN Database accession no. 123:257251 XFOC2169889 abstract & JP 07 082291 A (MICROBIAL CHEM RES FOUND, JAPAN; MEIJI SEIKA CO) 28 March 1995 (1995-03-28)	1-119
X	WO 96 23794 A (ENZOM INC) 8 August 1996 (1996-08-08) claims	1-119



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 00/24523

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9930727 A	24-06-1999	US 6180095 B AU 1825299 A EP 1037649 A	30-01-2001 05-07-1999 27-09-2000
WO 0064486 A	02-11-2000	AU 4683500 A	10-11-2000
WO 9948536 A	30-09-1999	AU 3452799 A EP 1042003 A	18-10-1999 11-10-2000
WO 9420453 A	15-09-1994	AU 6400094 A	26-09-1994
WO 9324476 A	09-12-1993	AU 4406793 A US 5648506 A	30-12-1993 15-07-1997
WO 0113957 A	01-03-2001	AU 6939400 A	19-03-2001
WO 0119406 A	22-03-2001	AU 7575600 A	17-04-2001
WO 9807713 A	26-02-1998	US 5840900 A AU 730244 B AU 4079497 A EP 0923566 A JP 2000517304 T US 6127355 A US 5965566 A	24-11-1998 01-03-2001 06-03-1998 23-06-1999 26-12-2000 03-10-2000 12-10-1999
EP 0895784 A	10-02-1999	CA 2251742 A WO 9738727 A	23-10-1997 23-10-1997
JP 7082291 A	28-03-1995	NONE	
WO 9623794 A	08-08-1996	US 5614549 A US 5880131 A AU 706147 B AU 4913396 A CA 2208841 A EP 0807115 A JP 10513187 T US 6127355 A US 5840900 A US 5965566 A	25-03-1997 09-03-1999 13-05-1999 21-08-1996 08-08-1996 19-11-1997 15-12-1998 03-10-2000 24-11-1998 12-10-1999



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 61 K	9/48	A 61 K	9/48
	47/48		47/48
A 61 P	13/12	A 61 P	13/12
	33/06		33/06
	35/00		35/00
	35/02		35/02
	43/00		43/00
	1 2 3		1 2 3
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, C A, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, K E, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, R U, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72)発明者	ブライズ, クリストファー・エイチ アメリカ合衆国ノースカロライナ州27516, チャペル・ヒル, コモンズ・ウェイ 200		
Fターム (参考)	4C076 AA11 AA22 AA29 AA36 AA49 AA53 AA95 AA96 BB01 CC16 CC27 CC34 CC42 EE23 EE25 EE59 4C086 AA01 AA02 BA02 MA01 MA04 MA17 MA23 MA35 MA37 MA43 MA52 NA13 NA15 ZA81 ZB26 ZB38		